Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Dennig).

Veränderungen des Differential-Leukozytenbildes bei Arbeit unter Alkalose

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Herbert Beckmann
aus Berlin

Tag der Promotion: 6. Januar 1940

VERLAG RUDOLPH PFAU :: BERLIN NW 7

M 409

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Prof. Dr. D e n n i g
Korreferent: Prof. Dr. v. B e r g m a n n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Veränderungen des Differential-Leukozytenbildes bei Arbeit unter Alkalose.

Es ist bekannt, daß die körperliche Arbeit mit Veränderungen des Säure-Basengleichgewichtes einhergeht. Die Art dieser Veränderungen hängt von der Schwere und Dauer der Arbeit ab. So findet man z. B. nach kurzer schwerer Arbeit starke Milchsäureanhäufung im Blut mit Verminderung der Alkalireserve, nach weniger schwerer und langdauernder Arbeit normale Milchsäurewerte mit Erhöhung der Alkalireserve (Hans). Mit den Veränderungen des Säure-Basengleichgewichtes gehen Veränderungen des weißen Blutbildes einher (Hippke, Egoroff, Westenrijk, Jockl, Hartmann). Inwieweit diese unmittelbar von Säure-Basen-Verschiebungen abhängen oder mittelbar durch andere Wirkstoffe ausgelöst werden, ist noch nicht entschieden; daß hier aber enge Beziehungen bestehen, ist durch zahlreiche Arbeiten erwiesen (Hoff, Hoepke, Löng).

Von Dennig und seinen Mitarbeitern konnte gezeigt werden, daß durch künstliche Alkalose die körperliche Leistungsfähigkeit gesteigert wird. Diese Erfahrung steht im Einklang mit der Auffassung, wonach die Ermüdung und schließliche Erschöpfung nach körperlicher Arbeit wesentlich durch die entstehenden Säuren bedingt ist. Wenn durch die selben Säure-Basen-Verschiebungen auch die Blutbildveränderungen hervorgerufen werden, so muß sich die Alkalose neben der Leistungssteigerung auch auf die durch die Arbeitsleistung erzeugte Blutbildveränderung auswirken.

Ueber die Blutbildveränderungen nach Arbeit, besonders nach sportlicher Betätigung, liegen eine Reihe übereinstimmender Resultate vor. Egoroff, Hippke und Westenrijk haben versucht, aus der Verschiebung des Blutbildes einen Schluß auf den Grad der Ermüdung zu ziehen. Bei sportlichen Veranstaltungen machten sie von den Wettkämpfern vor und kurz nach dem Lauf Blutausstriche und fanden folgende Veränderungen:

Egoroff: Versuche bei einem 8000 m Lauf.

a) vor dem Lauf
b) sofort nach dem Lauf

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
a)	/—	4/	—	—	10	46/	33/	7/
b)	/—	2/	—	—	15	42/	34/	7/

Westenrijk: Versuche bei einem 100 m Wettschwimmen.
a) vor dem Schwimmen
b) sofort nach dem Schwimmen

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
a)	/—	2/	—	—	5	65/	26/	2/
b)	/—	2/	—	1	14	50/	30/	4/

In beiden Haemogrammen ist eine Vermehrung der stabkernigen neutrophilen Leukozyten deutlich, ferner findet sich eine geringe Vermehrung der Lymphozyten. Zur Ergänzung ihrer Versuche nahmen die drei Autoren zwei Stunden nach Beendigung des Laufes von den Versuchspersonen einen weiteren Blutausstrich. So fand Hippke bei einem 400 m Lauf:

a) vor dem Lauf
b) sofort nach dem Lauf
c) zwei Stunden nach dem Lauf

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
a)	/—	3/	—	—	4	43/	44/	6/
b)	/—	3/	—	—	6	37/	48/	6/
a)	/—	2/	—	—	9	64/	20/	5/

(aus einer Kurve von Hippke rekonstruiert.)

Es findet sich eine deutliche Vermehrung der stabkernigen Neutrophilen, die Lymphozytenvermehrung war in eine Lymphopenie übergegangen. Diese Veränderungsrichtung, die hauptsächlich in einem Reizzustand der Zellen des Knochenmarks bestand, wurde von Egoroff als Ermüdungsverschiebung bezeichnet. Sie ist klinisch bekannt bei vielen Infektionskrankheiten und beim Coma diabeticum, also Zuständen starker Azidose. In die gleiche Richtung weisen auch die Ergebnisse von Jockl und Hartmann.

Eine Bestätigung für den Einfluß des Säure-Basen-Gleichgewichtes auf das Blutbild geben die Versuche von Hoff. Er untersuchte

die Veränderungen des Differential-Leukozytenbildes bei leichter experimenteller Azidose, hervorgerufen durch Gaben von 3,5 Salmiak pro die.

a) ohne Salmiakgaben
b) mit Salmiakgaben

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
a)	/—	6/	—	—	9	45/	35/	5/
b)	/—	3/	—	—	15	50/	29/	3/

Es sind dies ähnliche Verschiebungen, wie sie Egoroff bei Muskelarbeit gefunden hatte, nur daß dort unmittelbar nach der Arbeit mit der Linksverschiebung eine geringe Lymphozytose verknüpft ist.

Wiesen die Veränderungen des Blutbildes nach Arbeit und nach experimenteller Azidose gemeinsam in die eine Richtung (myeloische Reizung), so liegt als nächstes die Frage nach den Blutbildveränderungen bei experimenteller Alkalose nahe. Auch hierüber liegen Untersuchungen vor. Hoff fand bei Gaben von 3×5,0 Natrium bicarbonicum pro die eine lymphatische Tendenz des Blutbildes. Hoepke konnte in seinen Versuchen bestätigen, daß mit einer Alkalose des Blutes immer eine Lymphozytose einhergeht und daß bei einer Azidose die Zahl der Lymphozyten auf ein Minimum fällt. Besonders deutlich zeigten diese Verhältnisse vergleichend-anatomische Studien an Igeln; hier sah Hoepke bei extrem alkalischer Ernährung ein völliges Fehlen der Lymphozyten in Thymus, Milz, Lymphknoten, da von diesen Organen die Lymphozyten sofort ins Blut abgegeben worden waren. Während, wie gezeigt werden konnte, die Azidoseverschiebung des Blutbildes die gleiche Richtung wie die Ermüdungsverschiebung hat, findet sich die Alkaloseveränderung bei hochtrainierten, widerstandsfähigen Sportsleuten (Herxheimer u. a.).

Zur Klärung der eingangs gestellten Frage führte ich nun Arbeitsversuche in normalem und alkalotischem Zustande durch mit Blutbilduntersuchungen vor und nach der Arbeit.

Methode: Auf einem Laufstand, bei dem die Geschwindigkeit der Bandumdrehung festgelegt war, lief ich bei mittlerer Geschwindigkeit 10 Minuten; es traten dabei keine Zeichen der Erschöpfung auf. Vor und unmittelbar nach dem Lauf wurden die Leukozyten gezählt und je ein Ausstrich gemacht. Bei gleicher Anordnung wurde dann unter Wirkung von Alkaligaben gelaufen. Egoroff hatte Unter-

suchungen über die Einwirkung des Trainings auf das Blutbild angestellt und gefunden, daß die durch Arbeit hervorgerufenen Verschiebungen allmählich geringer wurden. Es war deshalb vor Beginn der eigentlichen Versuche etwa 8 Tage lang das gleiche Pensum auf dem Laufstand erledigt worden, um gröbere, durch Training bedingte, Einflüsse auszuschließen; hinzu kommt, daß ich mich schon vorher durch regelmäßig betriebenen Sport in trainiertem Zustande befand. Die Ausstriche wurden nach dem Schillingschen Haemogramm differenziert. Es wurden 200 Zellen gezählt, bei Ergebnissen, die auffallend waren, wurde die Zählung wiederholt bzw. 300 Zellen gezählt. Die Färbung der Präparate fand nach Giemsa statt z. T. nach May-Grünwald. Der Unterschied zwischen großen und kleinen Lymphozyten unterblieb, weil nach Nägeli sich beide Zellformen nur durch die Größe ihres Protoplasmas unterscheiden, eine Berechtigung zur Teilung in zwei Gruppen aber nur bestehe, wenn Kernverschiedenheiten auf eine Jugendform hinweisen.

Die 3mal täglich genommenen Alkalimengen hatten folgende Zusammensetzung:

Na. bicarb.	4,0
Na. succinic.	4,5
Kal. citric.	1,5

Becker-Freyseng und Liebig hatten diese Zusammensetzung gewählt, weil einerseits die durch die Anwesenheit des Na-Ion bedingte Wasserretension durch Kalium ausgeglichen wird und andererseits die empirisch gewonnene Zusammensetzung Nebenwirkungen der einzelnen Mittel am besten ausgleicht.

Ergebnisse: Tabelle I (25.7.—1. 8.)

a) vor dem Lauf, ohne Alkaligaben
b) nach dem Lauf

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
a)	/—	4/	—	—	6	42/	43/	5/
b)	/—	6/	—	—	8	45/	37/	4/
a)	/—	6/	—	—	8	42/	41/	3/
a)	/—	3/	—	—	12	40/	42/	3/
a)	/—	7/	—	—	10	43/	34/	6/
b)	/—	3/	—	—	14	40/	37/	4/

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
a)	/—	6/	—	—	8	48/	33/	5/
b)	/—	5/	—	—	13	40/	38/	4/
a)	/—	8/	—	—	10	45/	30/	7/
b)	/—	9/	—	—	11	42/	32/	6/
a)	/—	5/	—	—	9	52/	29/	5/
b)	/—	6/	—	—	11	42/	34/	7/
a)	/—	6/	—	—	8	46/	34/	6/
b)	/1	3/	—	—	16	35/	41/	4/

Tabelle II zeigt die Haemogramme, die in der Zeit vom 23. 8. bis 1. 9. unter der obigen Dosis-Alkali sich ergaben; das Alkali-Mischsalz wurde vom 22. 8.—29. 8. eingenommen.
a) vor dem Lauf
b) nach dem Lauf

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon
23. 8.	/—	4/	—	—	14	53/	25/	4/
	/1	6/	—	—	13	42/	33/	5/
					den ganzen Tag Uebelkeit, Durst			
24. 8.	/—	6/	—	—	12	52/	25/	5/
	/—	4/	—	—	11	55/	25/	5/
25. 8.	/—	9/	—	—	9	39/	35/	8/
	/1	7/	—	—	7	41/	36/	8/
26. 8.	/1	9/	—	—	7	43/	34/	6/
	/1	3/	—	—	8	49/	34/	5/
27. 8.	/—	10/	—	—	7	39/	40/	4/
	/—	11/	—	—	7	40/	41/	1/
28. 8.	/1	8/	—	—	10	41/	37/	3/
	/1	8/	—	—	7	41/	40/	3/
30. 8.	/—	6/	—	—	8	37/	44/	5/
	/—	6	—	—	10	40/	42/	2/

Die Läufe wurden als mittelschwer empfunden, sie führten niemals zur Erschöpfung; der Schweißausbruch war nicht erheblich, etwa eine Stunde nach dem Lauf war völlige Erholung erreicht. In

den ersten Tagen bewirkten die Pulver großen Durst und mäßige Uebelkeit.

Bei dem reinen Arbeitsversuch (s. Tabelle I) ergibt sich eine Vermehrung der stabkernigen, neutrophilen Leukozyten, eine geringe Vermehrung der Lymphozyten. Das Ergebnis vom 1. 8. zeigt dies am ausgeprägtesten:

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
	/—	6	—	—	8	46/	34/	6/
	/1	3	—	—	16	35/	41/	4/

Es findet sich eine deutliche Vermehrung der stabkernigen Neutrophilen, auch ist eine Verminderung der eosinophilen Leukozyten* deutlicher. Es ist eine volle Bestätigung der in der Literatur angegebenen Daten.

Die Tabelle II gibt in den Vorarbeitswerten zunächst einmal die deutliche Alkalosewirkung zu erkennen, besonders deutlich ab 25. 8.: Lymphozytose und Leukopenie. Gegenüber diesen Veränderungen des Ausgangswertes fehlen die aus Tabelle I bekannten Arbeitsveränderungen, vor allem die Linksverschiebung, fast ganz. Nimmt man den Durchschnittswert der Versuche, die sicher unter Alkali standen, also vom 25. 8.—30. 8. (s. Tabelle II) und vergleicht sie mit den Werten des reinen Arbeitsversuches (Durchschnitt aus Tabelle I), so ergibt sich:

Durchschnitt aus Tabelle I:

a) vor dem Lauf ohne Alkali
b) nach dem Lauf ohne Alkali

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
a)	/—	6/	—	—	8	46/	35/	5/
b)	/—	5/	—	—	12	39/	38/	6/

Durchschnitt aus Tabelle II:

a) vor dem Lauf mit Alkali
b) nach dem Lauf mit Alkali

* Für die bei mir gefundenen z. T. sehr hohen Werte der Eosinophilen konnen wir keine Ursache in irgendwelchen krankhaften Veränderungen finden. Vielleicht handelt es sich um eine von Sowka beschriebene Folge mehrstündigen Hungers.

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph	Mon.
a)	/—	9/	—	—	8	40/	38/	5/
b)	/1	7/	—	—	8	41/	39/	4/

Die im Schrifttum beschriebene und bei mit bestätigte (s. Tab. I) Ermüdungsverschiebung ist nicht eingetreten.

Es wurde dann eine zweite Gruppe von Versuchen durchgeführt, die sich von den vorigen durch die längere Dauer — 40 Minuten — und durch die geringere Geschwindigkeit des Laufbandes unterschieden. Der Lauf bedeutete eine mäßige Anstrengung, es trat wieder leichter Schweißausbruch auf, nach der 40. Minute war keine wesentliche Ermüdungserscheinung vorhanden; der Lauf hätte noch längere Zeit fortgesetzt werden können.

Tabelle III (ohne Alkali):

Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
/1	7/	—	—	10	52/	27/	3/
/—	9/	—	—	10	41/	33/	7/
/1	7/	—	—	10	47/	29/	6/
/1	6	—	—	14	42/	34/	3/
/—	12/	—	—	10	45/	26/	7/
/—	10/	—	—	11	40/	36/	3/
/—	8/	—	—	12/	51/	24/	5/
/—	5/	—	—	10/	41/	37/	7/
/—	9/	—	—	10/	50/	26/	5/
/—	5/	—	—	12/	49/	30/	4/
—	8/	—	—	8	42/	34/	8/
/1	7/	—	—	8	42/	36/	6/
/—	7/	—	—	10	50/	27/	6/
/—	4/	—	—	12	47/	32/	5/
/1	5/	—	—	11	47/	33/	3/
/—	4/	—	—	14	42/	37/	3/

Das Durchschnittsergebnis von den 8 Läufen ohne Alkaligaben

a) vor dem Lauf

b) nach dem Lauf

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
a)	/—	8/	—	—	10	48/	28/	6/
b)	/—	6/	—	—	11	43/	34/	6/

Die auffällige Linksverschiebung der kurzen Arbeit findet sich hier nicht, eine gewisse Lymphozytose ist vorhanden.

Es wurde nun auch über die lange Zeit unter Alkaligaben gelaufen

Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
/1	10/	—	—	8	35/	43/	3/
/1	9/	—	—	11	36/	40/	3/
/—	9/	—	—	6	36/	46/	3/
/—	10/	—	—	8	35/	42/	5/
/—	11/	—	—	7	38/	42/	2/
/1	8/	—	—	8	34/	45/	4/

Der Durchschnittswert von den 3 Versuchen:

a) vor dem Lauf mit Alkaligaben
b) nach dem Lauf mit Alkaligaben

	Bas.	Eos.	Myel.	Jgdl.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mon.
a)	/—	10/	—	—	7	36/	44/	3/
b)	/1	9/	—	—	9	36/	42/	3/

Die durch die Alkalose bewirkte Veränderung des Grundwertes zeigt sich in diesen Versuchen ebenfalls. Entsprechend der leichten Arbeit sind in den Leerversuchen die Veränderungen nach der Arbeit sehr gering, vor allem tritt die Linksverschiebung gegenüber der Lymphozytose zurück. In den Alkaloseversuchen, die von vornherein eine Lymphozytose aufweisen, fand ich zweimal eine geringe Verminderung und einmal eine ebenso geringe Vermehrung der Lymphozyten, immer dagegen eine geringe Vermehrung der Stabkernigen.

Zusammenfassung.

Das Differential-Leukozytenbild, das sich durch Arbeitsreize charakteristisch im Sinne einer Linksverschiebung und geringen Lymphozytose verändert, zeigt diese Veränderungen nicht, wenn der Organismus sich im Zustande künstlicher Alkalose befindet.

Herrn Dr. Dorow und Herrn Dr. Becker-Freyseng möchte ich danken für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche und der Niederlegung der Ergebnisse.

Literatur.

Abderhalden: Lehrb. d. Physiol. Berlin, Urban und Schwarzenberg. 1925.

— Lehrb. d. physiol. Chemie. Berlin, Urban und Schwarzenberg. 1931.

Becker-Freyseng, Liebich: Archiv exp. Path. 188, 598 (1938).

Dennig, Becker-Freyseng, Krause, Albath: Archiv exp. Path. 186, 611 (1937).

Dennig, Peters, Schneikert: Archiv exp. Path. 165, 161 (1925).

Egoroff: Zeitschr. f. kl. Med. 100, 65 (1925), 104, 545 (1926), 106, 159 (1927).

Gräff: Mü. Med. W. 1932, 1721.

Hans: Dissertation Berlin 1938.

Hartmann, Jockl: Arbeitsphysiologie 2, 452 (1930).

Herxheimer: Zeitschr. f. kl. Med. 98, 84 (1924).

Hippke: Veröff. a. d. Geb. d. Heeressan. 78, 63 (1925).

Hoepke: Kl. Wochenschr. 1938, 1644.

Hoff: Mü. Med. W. 1935, 1478. D. Med. W. 1928, 905. Ergebn. d. Inn. Med. 33, 195 (1928).

Jockl: Arbeitsphysiologie 4, 379 (1931).

Kretschmer: Schmiedebergs Archiv 57, 438 (1907.

Naegeli: Lehrb. d. Blutkrankheiten. Berlin, Springer, 1931.

Porges: Zeitschr. f. kl. Med. 73.

Sowka: Fol. Haematol. 61, 106 (1938).

Tsun Yöng Löng: Dissertation Berlin 1939.

Walinski: Veröff. a. d. Geb. d. Heeressan. 78, 37 (1925).

Lebenslauf.

Am 30. Mai 1909 wurde ich in Berlin geboren; mein Vater ist seit 1914 selbständiger Kaufmann in Berlin.

Ich besuchte bis zur Reifeprüfung 1929 das Schiller-Realgymnasium in Charlottenburg. Mein medizinisches Studium führte ich in Berlin durch, wo ich 1936 die ärztliche Vorprüfung bestand. In der Zwischenzeit leistete ich freiwilligen Militärdienst vom Oktober 1934 bis Oktober 1935. Mein klinisches Studium beendete ich am 30. Juni 1939 vor dem Prüfungsausschuß in Berlin mit dem Prädikat „gut". Als Medizinalpraktikant war ich in der IV. Medizinischen Universitätsklinik tätig. Meine Approbation erfolgte am 1. September 1939.